Einfluß von Kohlehydraten auf Infektionsanfälligkeit, Steroidhaushalt und Blutbild beim Meerschweinchen

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Hohen Medizinischen Fakultät
der Universität des Saarlandes

vorgelegt von

Jörn Lippelt

Homburg 1970

Aus dem Institut für Hygiene und Mikrobiologie der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar
Direktor: Prof. Dr. med., Dr. phil., Dipl. chem. W. ZIMMERMANN

Titel der Arbeit

Einfluß von Kohlehydraten auf Infektionsanfälligkeit, Steroidhaushalt und Blutbild beim Meerschweinchen

I N A U G U R A L D I S S E R T A T I O N
zur Erlangung der Doktorwürde der
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

Homburg 1970

vorgelegt von
Jörn Lippelt
geb. am 23.8.1942 in Braunschweig

Dekan: Prof. Dr. med. G. DHOM
Referent: Prof. Dr. med., Dr. phil., Dipl. chem. W. ZIMMERMANN

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Die mündliche Promotionsprüfung wurde am 26.10.1970 abgelegt.

Gliederung

A) Einleitung.....Seite 2
Bisherige Arbeiten zum Thema
"Ernährung und Resistenz"..... " 5

B) Material und Methodik..... " 7

C) Ergebnisse eigener Untersuchungen..... " 13
Absterberate im Hauptversuch..... " 14
Blutbild..... " 15
Blutzucker..... " 19
Gewicht..... " 19
Temperatur..... " 2o
Ausscheidung von 17-Ketosteroiden im Urin..... " 21
Ausscheidung von 17-ketogenen Steroiden
im Urin..... " 23
Quotient zwischen katabolen und anabolen
Hormonen im Urin..... " 25
17-Ketosteroide im Plasma..... " 26
Corticoide im Plasma..... " 27
Quotient zwischen Corticoiden und
17-Ketosteroiden im Plasma..... " 29
Korrelationen innerhalb der Versuchsgruppen... " 3o

D) Diskussion der Ergebnisse mit Schlußfolgerung... " 32
Einfluß von Kohlehydraten auf die
Nebennierenrinde..... " 33
Einfluß von Glukose auf das Blutbild..... " 36
Infektion und Blutbild..... " 37
Infektion und Resistenz..... " 39

E) Zusammenfassung..... " 45

F) Schrifttum..... " 47

Lebenslauf..... " 57

A)Einleitung

Die Versuche, mit Hilfe unspezifischer therapeutischer Maßnahmen die Infektionsresistenz des Organismus zu erhöhen, erlangen in der letzten Zeit immer größere Bedeutung, da die Gefahren einer Arzneimittelallergie und einer Arzneiresistenz bei den Sulfonamiden und Antibiotika nicht übersehen werden können (1). Neben der spezifischen Therapi muß der unspezifischen Therapie, wie z.B. einer verbesserten Ernährung und Vitaminversorgung, physikalischen Maßnahmen und unspezifischen Therapeutika, eine wichtige Rolle bei der Infektabwehr zugeschrieben werden.

Die Infektionsresistenz richtet sich nicht gegen eine einzelne bestimmte Keimart, auch nicht gegen alle, sondern meist gegen eine Gruppe verschiedener Mikroorganismen, sie ist also weitgehend unspezifisch (2). Wenn man diese unspezifische Resistenz erklären will, muß man außer dem Komplementsystem auch noch gemeinsam mit demselben die Bedeutung der Leukozyten und des Hormonhaushaltes in Rechnung stellen So wirken sich Agranulocytosen durch eine Beeinträchtigung der Phagocytose resistenzmindernd aus (3). Die meistens in schweren Finalstadien hervortretende Schutzlosigkeit gegenüber bakteriellen Infekten führt zu den verschiedensten septischen Formen (4). Die Gesamtletalität bei Angranulocytose liegt unter den gegenwärtigen Bedingungen bei ungefähr 2o % (5). Bei verminderter Abwehrkraft gegen Infektion wurde eine verminderte Ausscheidung von 17-Ketosteroiden gefunden (6). ZIMMERMANN und Mitarbeiter beobachteten bei

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41542726_0060

schweren Erkrankungen eine "Dissoziation" von Ketosteroiden, d.h. Metaboliten von anabolen Hormonen, und Corticoiden, d.h. Metaboliten von katabolen Hormonen (7-1o).

Aus der Vielzahl der unspezifischen therapeutischen Maßnahmen und als Versuch zur Erklärung der Ursache für eine Veränderung der natürlichen Resistenz wählten wir für unser Experiment einen Nahrungsfaktor aus und untersuchten seine Wirkung auf die Nebennierenrinde, deren Funktionsfähigkeit für die Resistenz des Organismus gegenüber Infektionen eine hervorragende Rolle spielt.

Wenn wir uns angesichts von Infektionen mit dem Thema "Ernährung und Resistenz" beschäftigen, so meinen wir eigentlich "Ernährung und Resistenz oder Empfänglichkeit", da die vermuteten Einwirkungen der Nahrung auf die Phänomene einer Infektionskrankheit nach beiden Richtungen hinzielen können (11). Es kann bei Ernährungsexperimenten durch Fortlassen oder Hinzufügen von Nahrungsbestandteilen eine Erhöhung oder Erniedrigung der natürlichen Resistenz bewirkt werden; oder aber der Nahrungsfaktor hat keinen Einfluß auf die Resistenz, seine Wirkung ist indifferent.
H.A. SCHNEIDER (12) schlägt fogende Definition vor, um unterscheiden zu können, welcher von diesen gegensätzlichen Vorgängen stattgefunden hat:

1.) Ein Nahrungsfaktor ist ein Empfänglichkeitsfaktor, wenn sein Weglassen aus der Nahrung den Effekt einer Infektion herabsetzt, und wenn sein Hinzufügen den Effekt der Infektion erhöht. Was beeinflußt wird, ist die Empfänglichkeit (des Makroorganismus).

2.) Ein Nahrungsfaktor ist ein Resistenzfaktor, wenn sein Weglassen aus der Nahrung den Effekt der Infektion erhöht, und wenn sein Hinzufügen den Effekt der Infektion vermindert. Was beeinflußt wird, ist die Resistenz (des Makroorganismus).

Bei unserem Versuch wurde zu der Vollnahrung oder Basaldiät ein Nahrungsbestandteil hinzugefügt und seine Wirkung auf die Infektionsresistenz untersucht. Als Maß für die Resistenz wurde die Zeit gewählt, in der 5o % unserer Versuchstiere, vom Augenblick der Infektion an gerechnet, gestorben waren (ST_{5o} = survival time). Der Nahrungsfaktor Glukose, dessen Einfluß auf die Nebennierenrinde untersucht werden sollte, steht im Stoffwechsel des Organismus in enger Beziehung zu den Hormonen dieses endokrinen Organs. Bei Kohlehydratzufuhr reagiert die Nebennierenrinde mit einer Hormonausschüttung (13, 14). Dieses Corticosteroidgemisch reguliert die intermediären Phosphorylierungen (13), dabei kommt der Glukose für die energetischen Prozesse eine wesentliche Bedeutung zu. Von den Steroiden weiß man, daß die Androgene einen unbedeutenden Einfluß auf den Kohlehydratstoffwechsel haben (15), die maßgebliche Wirkung geht von dem Cortison und Hydrocortison aus, d.h. von den Corticoiden (16, 17). Die Glukose wiederum hat auch in Bezug auf die Nebennierenrindenhormone eine wichtige Entgiftungsfunktion. Ein Großteil der Steroide, die normalerweise lipoidlöslich sind und deren relative Wasserunlöslichkeit eine Ausscheidung durch die Niere verhindert, wird durch die Veresterung mit Glukuronsäure oder Sulfat wasserlöslich (18, 19).

Die Glukose (applizierte Substanz) könnte über ihre Wirkung auf die Nebennierenrinde und einer damit verbundenen Hormonausschüttung einen Einfluß auf die Infektionsresistenz ausüben, da als optimale Bedingung für die Resistenz gegenüber Infektionen und anderen Belastungen die Normalfunktion des Endokriniums angesehen werden kann (2o, 21).

Bisherige Arbeiten zum Thema "Ernährung und Resistenz"

BIELING (1948) erhoffte sich von den Untersuchungen über die Beeinflussung der Resistenz durch Eingriffe in die Ernährung oder in das hormonale Gleichgewicht eine weitere Klärung der Resistenz einzelner Arten bestimmten Krankheitserregern gegenüber (22). Zahlreiche Versuche in dieser Hinsicht sind bis jetzt unternommen worden, um durch eine optimale Nahrung eine Steigerung der natürlichen Abwehrkraft des Organismus zu erzielen. Die größte Beachtung bei diesen Experimenten hat die Wirkung von Protein, Vitaminen und Mineralien gefunden, während die Kohlehydrate fast unberücksichtigt blieben.

SCHNEIDER und WEBSTER (1945) beobachteten, daß natürliche Produkte einen Diätfaktor enthielten, der die Resistenz gegenüber Salmonellakeimen erhöht (23). Trotz eingehender Untersuchungen konnte die Struktur dieses "Salmonella-Resistanz-Faktors" nicht identifiziert werden (24, 25, 26). Frisches Gemüse wurde als eine Quelle für diesen SRF angegeben, da es bei einer Basaldiät von Casein zu einer

Verminderung der Letalität bei salmonellainfizierten Meerschweinchen kommt (27). Auch bei experimenteller Tuberkulose verlängerte Gemüse die Überlebenszeit von Meerschweinchen (28). Dieser Effekt wurde auf den Vitamingehalt der zugeführten Nahrung zurückgeführt. HILL et al. (1962) berichteten, daß bei einem normalen Vitaminspiegel und in Gegenwart des "Salmonella-Resistenz-Faktors" erhöhte Proteinzufuhr die Letalität bei Mäusen herabsetzt, aber beim Fehlen des SRF erhöhte Proteinzufuhr die Sterblichkeitsquote vergrößert. Wenn dem Futter hohe Vitaminzusätze beigegeben wurden, übte der SRF keinen Effekt aus. Es wurde deshalb angenommen, daß zwischen Protein, Vitaminen und dem unbekannten Nahrungsfaktor (SRF) eine Wechselbeziehung besteht (29). NABB et al. (1964) fanden durch einen Zusatz von getrocknetem gekochten Gemüse zu einer Casein-Basaldiät eine Letalitätsverminderung von 73,5 % auf 5o,8 %. Sojabohnenprotein hatte die gleiche Wirkung, während das Mehl einer Luzerneart keinen Einfluß auf die Letalität zeigte. Eine Erhöhung des Phosphorspiegels in der Nahrung von o,4 % auf 1 % bewirkte, unabhängig von der Proteinquelle, eine deutliche Resistenzsteigerung. Die Beziehung zwischen dem Phosphorgehalt und dem Faktor im Gemüse ist unbekannt (3o).

B) Material und Methodik

Für unseren Versuch wurden je 12o männliche und weibliche Meerschweinchen vom Stamm "Pirbright white" verwendet. Das durchschnittliche Gewicht der Tiere vor Versuchsbeginn betrug ca. 4oo g, dabei lag der Streubereich zwischen 31o und 5oo g. Die Tiere wurden 3 Wochen vor und während des Versuches unter konstanten Bedingungen gehalten, um Umstellungsreize und deren Reaktionen möglichst zu vermeiden. Die infizierten und nicht infizierten Tiere wurden in getrennten, zugfreien Räumen bei einer Raumtemperatur von 2o bis 22°C untergebracht. Das Futter bestand aus Meerschweinchenfutter M der Firma Juchem und Wasser ad libitum.

Bei 8o Tieren (4o männlichen und 4o weiblichen) testeten wir in einem Vorversuch die Auswirkung der Infektion, der Glukoseapplikation und der mit der Infektion kombinierten Glukosezufuhr. Die Infektion erfolgte durch Injektion einer verdünnten Schrägagarabschwemmung nach DUMAS (31). Als Keim benutzten wir den für Nagetiere pathogenen, aber nur schwach virulenten Stamm Salmonella typhimurium S 7 der Fa. Merck. Nach 24-stündiger Bebrütung wurden die Kulturen mit 2 ml steriler physiologischer NaCl - Lösung abgeschwemmt. Von der Ausgangslösung wurde eine absteigende Verdünnungsreihe durch Zufügen physiologischer NaCl - Lösung angefertigt. Den Tieren wurde je 1 ml einer 1/15, 1/2o, 1/3o, 1/5o oder 1/8o verdünnter Stammlösung subcutan nucheal injiziert. Da bis zum 8.- 1o. Tag keine Immun-

reaktionen nachweisbar sind, und wir die Vorgänge vor Einsetzen der Antikörperbildung untersuchen wollten, sollte die Zeit, in der 5o % unserer Versuchstiere gestorben waren, unter diesem Zeitpunkt liegen. Bei der 1/15 verdünnten Abschwemmung fanden wir eine ST_{5o} von 7,5 Tagen. Um im anschließenden Hauptversuch die gleiche Infektionslösung herstellen zu können, wurde im Plattengußverfahren eine Keimzählung (= 6,8 x $1o^8$ Keime in 1 ml) durchgeführt und im Eppendorf-Photometer die Extinktion (= o,384) bestimmt.

Die Kohlehydrate wurden in Form steriler wässriger D(+) Glukose-Lösungen appliziert. Je 5 ml und 7 ml einer 5 %igen, 1o %igen und 2o %igen Glukose-Lösung wurden in Abständen von 24 Stunden intraperitoneal injiziert. Um eine maximale Glukosezufuhr zu gewährleisten, sollte die Dosis so gewählt werden, daß eine geringgradige Glukosurie nachweisbar war. Der 24-Stundenurin wurde gesammelt und auf Glukose untersucht. Benutzt wurde der Comburtest der Fa. Boehringer, ein spezifisch-enzymatisches Papierstreifenverfahren. Bei der Applikation von 7 ml einer 2o %igen Lösung trat im Sammelurin eine alimentäre Glukosurie in Erscheinung. Die Menge von ca. 3 mg/g Körpergewicht, die dieser injizierten Lösung entspricht, vertrugen die Versuchstiere äußerlich spurlos.

Bei den Vorversuchen untersuchten wir die männlichen und weiblichen Tiere getrennt. Da aber in der Absterberate und der Glukoseverträglichkeit keine Unterschiede fest-

zustellen waren, konnte auf eine weitere getrennte Untersuchung verzichtet werden.

Für den Hauptversuch wurden die Tiere in 4 Gruppen aufgeteilt:

Gruppe	I	Kontrolltiere	= 2o	Kontrollen
"	II	Glukose-injizierte Tiere	= 4o	Kontrollen
"	III	infizierte Tiere	= 5o	Kontrollen
"	IV	Glukose-injizierte und infizierte Tiere	= 5o	Hauptversuch
		insgesamt verwendete Tiere	= 16o	

Zur Ermittlung der Harnwerte wurden pro Gruppe 2o Tiere herangezogen. Die Tiere wurden entweder zu je 1o Tieren in Drahtstoffwechselkäfigen, oder zu je 5 Tieren in Zinkblechstoffwechselkäfigen untergebracht. Die Tiere, die die Steroidwerte im Plasma liefern sollten, hielten wir in Holzkisten. Gruppe II umfaßte 2o, Gruppe III und IV je 3o Tiere.

Drei Tage vor Beginn des Hauptversuches wurde den Tieren der Gruppe II und IV täglich 7 ml einer 2o %igen Glukoselösung intraperitoneal injiziert. Um die gleiche Stresswirkung zu erzielen, erhielten die Tiere der Gruppe I und III die gleiche Menge an physiologischer NaCl-Lösung. Die Infektion erfolgte mit der schon erwähnten 1/15 verdünnten Abschwemmung.

Um eine bakterielle Zersetzung des Harnes zu vermeiden, wurde täglich 1 % konz. Eisessig in die Sammelgefäße pipettiert. Der 24-Stundenurin wurde gemessen, filtriert und bis zur chemischen Analyse eingefroren. Die Bestimmung der 17-Ketosteroide im Harn wurde nach der Methode von ZIMMERMANN durchgeführt (32). Die 17-ketogenen Steroide (Corticoide) bestimmten wir nach der Methode von NORYMBERSKI et al. (33).

Zur Plasmagewinnung wurden täglich 3 Tiere der Gruppen II, III und IV herangezogen, jeden 2. Tag 3 Tiere der Gruppe I. Das Blut entnahmen wir durch sterile Herzpunktion und poolten das Blut der Tiere einer Gruppe. Die Abtrennung des Plasmas aus dem Citratblut erfolgte durch Zentrifugieren. Anschließend froren wir das Plasma ein. Die Plasma-17-Ketosteroide wurden mit der Methode nach ZIMMERMANN, modifiziert nach KAISER und OERTEL bestimmt (34). Bei den Corticoiden verzichteten wir nach der enzymatischen Hydrolyse (35) auf eine Trennung in freie und gebundene Corticoide. Die Farbreaktion wurde nach dem von PORTER und SILBER angegebenen Verfahren durchgeführt (36).

Während des Hauptversuches nahmen wir täglich bei je 3 Tieren einer Gruppe eine Zählung der Leukozyten vor und fertigten einen Blutausstrich zur Gewinnung eines Differentialblutbildes an.

24 Stunden nach jeder Glukoseinjektion wurde einigen Tieren aus der Ohrvene Blut entnommen und eine Blutzuckerbestimmung nach der Methode von HAGEDORN-JENSEN durchgeführt, wobei bekanntlich die sog. "Gesamtreduktion" des Blutes erfaßt wird.

Um zu zeigen, daß die von uns gesetzte Infektion angegangen war und auch tatsächlich die Todesursache unserer Versuchstiere war, wurde in Stichproben das Blut einiger moribunder Tiere auf eine Bakteriämie hin untersucht. Auf Leifson- und Endoplatten gelang uns die Anzüchtung von Salmonella-typhimurium.

Bei jedem Tier wurde täglich rektal die Temperatur gemessen. Dazu verwendeten wir ein elektronisches Temperaturmeßgerät, welches innerhalb von 5-1o sec die Temperatur der Rektalschleimhaut mit einer Genauigkeit von $\pm$ o,1 ^{o}C anzeigt.

Am Anfang und am Ende des Versuches wurde eine Gewichtskontrolle bei den Tieren jeder Gruppe durchgeführt und jeweils das mittlere Gewicht berechnet.

Für die statistische Auswertung der Versuchsergebnisse übertrugen wir die Meßdaten auf einen 5-Kanal-Lochstreifen. Das Lochstreifenprotokoll wurde im Rechenzentrum Saarbrücken maschinell bearbeitet. Die Mittelwertsunterschiede in einer Meßgröße zwischen den vier Versuchs-

gruppen wurden nach dem t-Test berechnet. Die den Wissenschaftlichen Tabellen von Geigy (37) entnommenen p-Werte erscheinen in den folgenden Abschnitten als Signifikanzgrenzen p = o,o5, p = o,o1, p = o,oo5 und p = o,oo25. Innerhalb einer Versuchsgruppe wurde außerdem zwischen den einzelnen Meßgrößen der Korrelationskoeffizient berechnet. Eine statistisch gesicherte Abhängigkeit zwischen zwei verglichenen Zahlenpaaren während der gesamten Versuchsdauer wurde dann angenommen, wenn der Korrelationskoeffizient die Irrtumswahrscheinlichkeit von 2α = o,o5 überschritt. Die Signifikanzschranken entnahmen wir ebenfalls den Wissenschaftlichen Tabellen.

C)Ergebnisse eigener Untersuchungen

Im Hauptversuch zeigten unsere infizierten Tiere die gleiche Absterberate wie im Vorversuch, wenn man von der geringgradigen Verschiebung der ST_{5o} von 7,5 Tagen im Vorversuch auf 8 Tage im Hauptversuch absieht. Bei der bereits genannten Infektionsdosis von 1 ml einer 1/15-verdünnten Schrägagarabschwemmung war bei der kombinierten Behandlung (Glukoseapplikation und Infektion) eine Verminderung der Zeit, in der 5o % der Tiere gestorben waren, von 8 auf 5 Tage erkennbar. 1o Tage nach gesetzter Infektion waren alle mit Glukose behandelten Tiere gestorben, während von den nur infizierten Tieren bis zum gleichen Zeitpunkt erst 65 % ad exitum gekommen waren. Das Ende der Beobachtungszeit, 16 Tage nach der Infektion, überlebten von dieser Gruppe 15 % der infizierten Tiere. Wie aus Abbildung 1 ersichtlich ist, lag zwischen dem 5. und 6. Tag bei der behandelten Gruppe die größte Absterberate; von 11 noch lebenden Tieren starben in diesem Zeitraum 6 Tiere (Abb. 1).

Tabelle I

Absterberate im Vorversuch:

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1o	Tage
5 männliche Tiere						x	x	x			
5 weibliche Tiere			x	x				x		x	

Tabelle II

Absterberate im Hauptversuch:

	Gr. III (Inf.) 2o T.	Gr. IV (Inf.+Gluk.) 2o T.
1. Tag	x	x
2. "	xx	xxx
3. "		xx
4. "	xx	x
5. "		xx
6. "	xxx	xxxxxx
7. "	x	x
8. "	x	xxx
9. "	xx	
1o. "	x	x
11. "		
12. "		
13. "	x	
14. "	x	
15. "		
16. "	xx	
	ST_{50} = 8 Tage	ST_{50} = 5 Tage

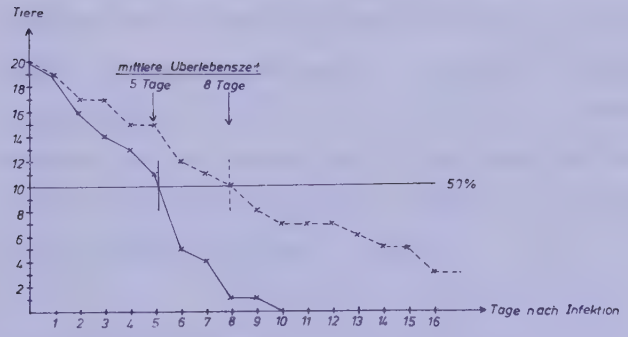

Abbildung 1: Absterbefolge im Hauptversuch

Blutbild

Wir fanden bei einer Schwankungsbreite der Leukozyten von 63oo bis 161oo über die ganze Versuchsdauer eine mittlere Leukozytenzahl von 1o5oo, die nur geringfügig von dem in der Literatur angegebenen Mittelwert von 9ooo abweicht (38, 39, 4o). Diese große Schwankungsbreite der Leukozytenzahlen ist beim Meerschweinchen als durchaus physiologisch anzusehen (38). Bei beiden infizierten Gruppen trat 48 Stunden nach gesetzter Infektion eine Leukopenie auf, die bis zum Ende unseres Versuches fortbestand. Der Unterschied in den mittleren Leukozytenzahlen zwischen infizierten Tieren (Gruppe III und IV) und Kontrolltieren (Gruppe I und II) ist signifikant ($p < o,oo25$). Die Infektion bewirkt einen Abfall der Leukozyten auf einen Extremwert von 13oo, über die ganze Versuchsdauer ergab sich so ein Absinken des Mittelwertes von 1o5oo auf 434o. Zwischen den beiden infizierten Gruppen war kein Unterschied zu beobachten, nur bei den Kontrollgruppen war nach Glukoseapplikation eine Differenz im Mittelwert erkennbar. Bei der gewählten Stichprobengröße war der Mittelwertsunterschied von 1o5oo (Gruppe I) und 92oo (Gruppe II) nicht signifikant (Abb. 2).

Tabelle III

Leukozytenzahlen [x]:

	Gruppe I --	Gruppe II Glukose	Gruppe III Infektion	Gruppe IV Inf.+Gluk.
1. Tag	63oo	74oo	99oo	1o2oo
2. Tag	1o8oo	67oo	38oo	19oo
3. Tag	84oo	81oo	47oo	42oo
4. Tag	123oo	1o8oo	28oo	13oo
5. Tag	161oo	124oo	34oo	45oo
6. Tag	94oo	91oo	22oo	49oo
7. Tag	1o2oo	99oo	36oo	35oo
$\bar{x}$	1o5oo	92oo	434o	436o

[x] Die angegebenen Werte berechnen sich als Mittelwerte von je drei Einzelmessungen

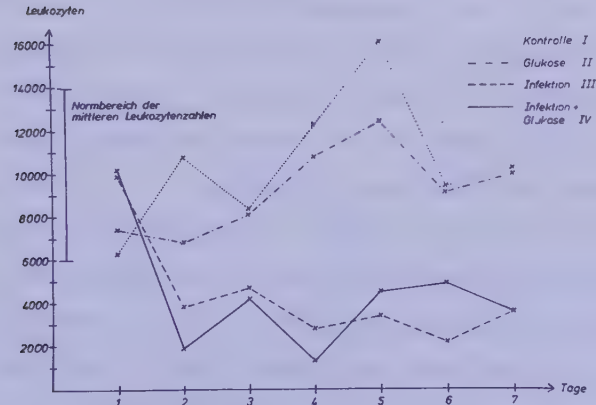

Abbildung 2: Leukozytenzahlen

Bei der prozentualen Verteilung der Leukozyten lagen bei unseren Versuchstieren die neutrophilen Granulozyten im unteren Bereich der Norm. Auffällige Verschiebungen traten im Verhältnis der neutrophilen Granulozyten, oder pseudoeosinophilen Granulozyten, wie sie häufig in der Literatur genannt werden, zu den Lymphozyten auf. Unter Glukosezufuhr verschob sich das Verhältnis neutrophile Granulozyten zu Lymphozyten in Richtung der Neutrophilen. Die Signifikanzgrenze von $p = 0{,}0005$ für den gefundenen Unterschied zwischen Versuchs- und Kontrollgruppe (hier Gruppe I und II) wurde unterschritten. Die Infektion bewirkte ebenfalls diese Verschiebung, sowohl bei Gruppe III ($p < 0{,}025$) als auch bei Gruppe IV ($p < 0{,}01$). Bis zur Mitte des Versuches war die Erhöhung des Quotienten zwischen Neutrophilen und Lymphozyten besonders deutlich ausgeprägt. Der Anstieg des Quotienten war durch die Infektion größer als durch die Glukoseapplikation. Die Mittelwertsunterschiede zwischen Gruppe II und IV waren signifikant ($p < 0{,}025$); zwischen Gruppe II und III ließ sich an Hand der vorliegenden Stichprobe ein Unterschied statistisch nicht sichern. Der gefundene Unterschied zwischen den Mittelwerten von Gruppe III und IV konnte bei der gewählten Stichprobengröße und der verwendeten Signifikanzwahrscheinlichkeit nicht statistisch nachgewiesen werden.
Bei allen infizierten Tieren trat eine relative Monocytose auf, die am 2. Tag nach der Infektion ihren Höhepunkt erreichte.

Tabelle IV

Differentialblutbild [x]:

		1.Tag	2.Tag	3.Tag	4.Tag	5.Tag	6.Tag	7.Tag
Gr.I --	N.	7	11	12	8	17	12	8
	L.	89	86	85	87	79	84	9o
	B.	1	-	-	1	-	1	-
	E.	1	2	1	3	2	2	-
	M.	2	1	2	1	2	1	2
Gr.II Gluk.	N.	25	28	26	23	32	18	29
	L.	71	69	7o	74	63	78	69
	B.	1	-	1	-	1	-	-
	E.	1	1	1	-	-	2	-
	M.	2	2	2	3	4	2	2
Gr.III Inf.	N.	58	61	42	29	32	15	2o
	L.	34	21	53	65	61	8o	76
	B.	3	3	1	1	-	1	-
	E.	-	-	1	-	2	1	-
	M.	5	15	3	5	5	3	4
Gr.IV Inf.+ Gluk.	N.	62	62	75	64	37	39	15
	L.	33	25	15	27	57	58	8o
	B.	1	3	-	-	1	-	2
	E.	-	-	-	-	1	-	-
	M.	4	1o	1o	9	4	3	3

[x] Die angegebenen Werte berechnen sich als Mittelwerte von je drei Einzelmessungen

N. = neutrophile Granulozyten
L. = Lymphozyten
B. = basophile Granulozyten
E. = eosinophile Granulozyten
M. = Monozyten

Blutzucker

Die Kontrolle der Blutzuckerwerte 24 Stunden nach jeder intraperitonealen Glukoseapplikation ergab keine Hyperglycämie. Bei einem normalen Blutzuckergehalt der Meerschweinchen von 1o5 - 131 mg% im Herzblut (38) lagen unsere Werte im Bereich der Norm.

Tabelle V

Blutzuckerwerte in mg%:

	1.Tag	2.Tag	3.Tag	4.Tag	5.Tag	6.Tag	7.Tag
Gr. I	1o9	112	1o7	113	1o2	117	1o5
Gr. II	115	1o2	117	1oo	1o4	113	116

Gewicht

Die Gewichtskontrolle der Tiere am Anfang und am Ende unseres Versuches zeigte, daß durch die Infektion eine starke Gewichtsabnahme hervorgerufen wurde. Bei den glukosebehandelten Tieren der Gruppe IV trat der Gewichtsverlust stärker in Erscheinung. Die Kontrollgruppen I und II ließen während der Versuchsdauer eine normale Gewichtszunahme erkennen.

Tabelle VI

Gewichtmessungen in g [x]:

	Anfangsgew.	Endgewicht
Gr.I -- Kontrolle	385	41o
Gr.II Glukose "	39o	4o5
Gr.III Infektion "	39o	32o
Gr.IV Inf.+Gluk. Hauptv.	395	29o

[x] Die angegebenen Werte sind die Mittelwerte von jeder Gr.

Temperatur

Die gemessenen Temperaturen lagen im wesentlichen im Bereich der Norm, die beim Meerschweinchen in der Literatur mit 37,8 bis 39,5 °C angegeben wird (41). Nur am Ende des Versuches war bei den infizierten Tieren ein Absinken der rektal gemessenen Schleimhauttemperaturen zu beobachten. Die tiefste gefundene Temperatur lag bei 36,5 °C (Gr. IV), die höchste bei 39,1 °C (Gr. III).

Tabelle VII

Temperaturmessungen in °C:

	1.Tag	2.Tag	3.Tag	4.Tag	5.Tag	6.Tag	7.Tag
Gr.I --	38,1	38,2	37,9	38,6	38,3	38,o	38,4
Gr.II Glukose	38,2	37,8	38,2	38,4	38,3	37,7	37,8
Gr.III Infektion	38,7	39,o	38,9	39,1	38,4	37,4	37,2
Gr.IV Inf.+Gluk.	38,2	38,8	37,8	37,9	37,4	37,o	36,5

17-Ketosteroidausscheidung im Urin

Die Ausscheidung an 17-Ketosteroiden im Urin erreichte ihren Höhepunkt 24 Stunden nach der Infektion, um dann kontinuierlich bis zum Ende des Versuches auf die Norm bei Gruppe IV abzusinken, während bei Gruppe III am 7. Tag noch eine Erhöhung der Hormonausscheidung zu erkennen war. Die alleinige Glukoseapplikation hatte keinen Einfluß auf die 17-KS-Ausscheidung. Die statistische Auswertung unserer Meßergebnisse erbrachte, daß die Mittelwerte der 17-Ketosteroide im Urin nach der Infektion signifikant gegenüber den Kontrollgruppen erhöht sind. Bei Gruppe III liegt die Signifikanzgrenze bei p = o,ooo5, bei Gruppe IV bei p = o,oo5. Zwischen diesen beiden Gruppen bestand kein signifikanter Unterschied (Abb. 3).

Tabelle VIII

Ausscheidung von 17-Ketosteroiden im Urin gemessen in γ pro Tag und Tier:

	1.Tag	2.Tag	3.Tag	4.Tag	5.Tag	6.Tag	7.Tag
Gr. I -	85	94	1o6	94	69	84	79
Gr. II Glukose	1oo	1o6	8o	82	64	75	86
Gr. III Infektion	325	284	253	188	188	168	173
Gr. IV Gluk.+Inf.	355	3o6	247	155	145	118	94

Berechnung

Standard: 1 ml eingedampfter Lösung von 1o mg Androsteron in 1oo ml absolutem Alkohol entspricht 1oo γ Androsteron.

In dem Testwert befinden sich 1oo γ Androsteron sowie die Reagenzien: a) 2 ml 1 % m-Dinitrobenzol in absolutem Alkohol, b) 1 ml 3 N wässrige KOH-Lösung.

Arbeitsvorschrift für die Durchführung der m-Dinitrobenzol-reaktion bei ZIMMERMANN 1955 (32).

Messung der Extinktion mit einem Filter von Hg 546 nm und einer Küvettenschichtdicke von 1o mm gegen reinen Äther.

$$\text{17-KS in } \gamma \text{ /Tag und Tier} = \frac{(P - L)}{(T - L)} \times 1o \times U \times 1ooo$$

$$395$$

P = Probenwertextinktion
T = Testwertextinktion
L = Leerwertextinktion
U = Urintagesausscheidung in Liter

Ausgangsmaterial: 1o ml Urin

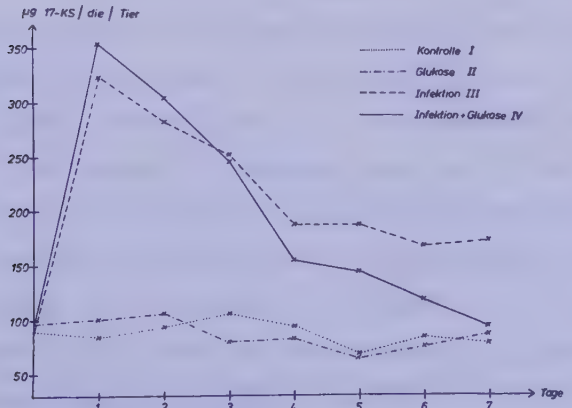

Abbildung 3: 17-Ketosteroide im Urin

Ausscheidung von 17-ketogenen Steroiden im Urin

Nach der Infektion konnten wir einen deutlichen Anstieg in der Ausscheidung von ketogenen Steroiden beobachten. Bei Gruppe IV (Infektion + Glukose) waren nach 24 Stunden die 17-ketogenen Steroidwerte auf die doppelten Ausgangswerte der Gruppe II (Glukose-Kontrolltiere) angestiegen. Bis zum Ende des Hauptversuches war ein kontinuierlicher Abfall zu erkennen, die Ausgangswerte wurden aber nicht erreicht. Die Mittelwertsunterschiede waren gegenüber den Kontrollgruppen I und II signifikant ($p < 0{,}0005$).
Die Tiere der Gruppe III (Infektion) zeigten ebenfalls einen starken Anstieg in der Ausscheidung von ketogenen Steroiden. Bis zum 2. Tag stieg die Steroidausscheidung auf ihre höchsten Werte an, die aber unter denen der Gruppe IV blieben, fiel dann vorübergehend ab und blieb bis zum Versuchsende auf einem erhöhten Niveau. Zwischen der Gruppe III einerseits und den Kontrollgruppen I und II andererseits konnte eine statistische Signifikanz von $p < 0{,}0005$ nachgewiesen werden. Da die Gruppe IV einen größeren Anstieg und einen stärkeren Abfall in der Steroidausscheidung gegenüber der Gruppe III erkennen ließ, konnte der Unterschied der Mittelwerte zwischen diesen beiden Gruppen über die ganze Versuchsdauer statistisch nicht gesichert werden. So läßt sich nur bei Gruppe II (Glukose) der Einfluß der Glukoseapplikation auf die Ausscheidung von 17-ketogenen Steroiden statistisch nachweisen. Die Glukose bewirkte einen signifikanten Anstieg ($p < 0{,}005$) der Steroidwerte gegenüber der Kontrollgruppe I.

Tabelle IX

Ausscheidung von 17-ketogenen Steroiden im Urin gemessen in γ pro Tag und Tier:

	1.Tag	2.Tag	3.Tag	4.Tag	5.Tag	6.Tag	7.Tag
Gr. I -	93	122	116	94	89	111	11o
Gr. II Glukose	273	284	212	15o	131	145	167
Gr. III Infektion	45o	567	415	46o	45o	436	448
Gr. IV Inf.+Gluk.	755	745	558	486	472	4o5	34o

Berechnung

Standard: siehe S. 22

$$\text{17-KGS in } \gamma \text{ /Tag und Tier} = \frac{2\,(P - L) - \text{Ext. 17-KS}}{\frac{(T - L)}{395}} \times 1o \times U \times 1ooo$$

P = Probenwertextinktion
T = Testwertextinktion
L = Leerwertextinktion
U = Urintagesausscheidung in Liter

Ausgangsmaterial: 5 ml Urin

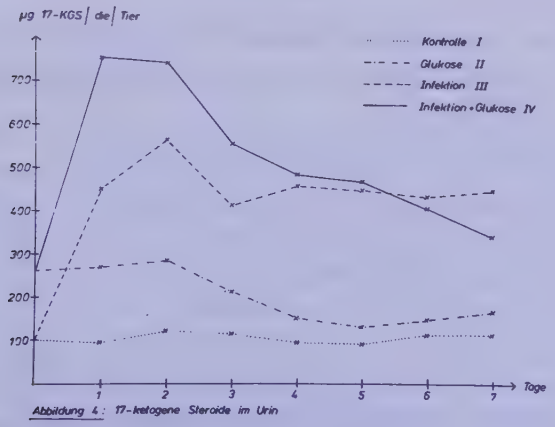

Abbildung 4: 17-ketogene Steroide im Urin

Quotient zwischen katabolen und anabolen Hormonen im Urin

Die Grundlage zur Berechnung des Quotienten zwischen kata - bolen und anabolen Steroiden bilden die relativen Werte. Die ermittelten Ausscheidungsraten an 17-ketogenen Steroiden und 17-Ketosteroiden bei den Kontrolltieren der Gruppe I gelten dabei als Normalwerte. Der Quotient der mittleren Ausscheidung beider im Harn bestimmten Stoffgruppen wird als Bezugspunkt angenommen. Die Quotienten der übrigen Gruppen wurden relativ auf diesen Fixpunkt umgerechnet. Die Glukosezufuhr bewirkte bei Gruppe II eine signifikante Erhöhung des Quotienten zwischen katabolen und anabolen Hormonen im Urin ($p < 0{,}0005$). Auch nach der Infektion konnte dieser Vorgang beobachtet werden ($p < 0{,}0005$). Wurde während der Infektion Glukose gegeben, bestand ein signifikanter Unterschied sowohl zu den nur-infizierten Tieren der Gruppe III, als auch zu den nur mit Glukose behandelten Tieren der Gruppe II ($p < 0{,}025$).

Tabelle X

Quotient zwischen 17-ketogenen Steroiden und 17-Keto- steroiden im Urin, angegeben in Relativwerten:

	1.Tag	2.Tag	3.Tag	4.Tag	5.Tag	6.Tag	7.Tag
Gr. II Glukose	2,26	2,21	2,2o	1,52	1,69	1,62	1,61
Gr. III Infektion	1,13	1,65	1,36	2,o3	1,98	2,16	2,14
Gr. IV Inf.+Gluk.	1,74	2,o2	1,87	2,6o	2,69	2,84	3,oo

Bezugspunkt: $\frac{\text{mittl. 17-KGS Ausscheidg. der Gr.I } (87\gamma = 1oo\%)}{\text{mittl. 17-KS Ausscheidg. der Gr.I } (1o5\gamma = 1oo\%)} = 1$

17-Ketosteroide im Plasma

Beim Vergleich der 17-KS Konzentrationen im Plasma zwischen infizierten und nicht- infizierten Tieren läßt sich ein signifikanter Unterschied statistisch sichern, die Sicherheitsgrenze von p = o,o5 bei Gruppe III und von p = o,o125 bei Gruppe IV wurde überschritten. Bei diesen beiden Gruppen war eine Verschiebung im Gipfel der Plasmakonzentration auffällig. Während bei Gruppe III die höchsten Werte zum Ende des Versuches auftraten, fielen bei der Gruppe IV nach dem stärksten Anstieg am 2. und 3. Tag die 17-KS Werte bis zum 7. Tag auf die Norm ab. Die Glukoseinjektionen führten zu keiner Veränderung in der Ketosteroidkonzentration bei Gruppe II, die Werte blieben während der ganzen Versuchsdauer im Bereich der Norm (Abb. 5).

Tabelle XI

17-Ketosteroide im Plasma

gemessen in γ/%

	1.Tag	2.Tag	3.Tag	4.Tag	5.Tag	6.Tag	7.Tag
Gr. I -	129	-	115	-	151	-	98
Gr. II Glukose	137	115	111	151	1o7	164	169
Gr. III Infektion	155	169	16o	151	151	3o2	32o
Gr. IV Inf.+Gluk.	142	261	251	195	218	155	137

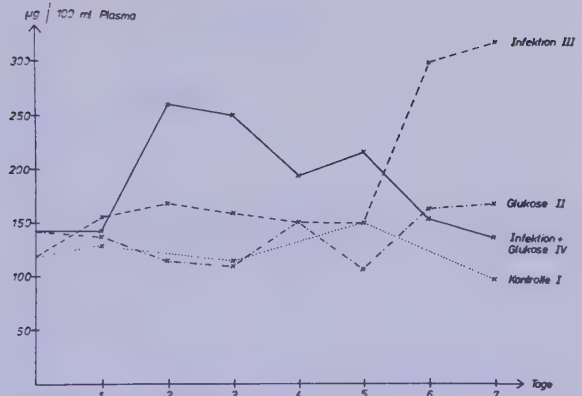

Abbildung 5: 17-Ketosteroide im Plasma

Corticoide im Plasma

Im Verlauf der Salmonellenerkrankung ist bei den Plasmacorticoiden ein starker Anstieg erkennbar. 24 Stunden nach der Infektion sind die Corticoidkonzentrationen schon doppelt so hoch wie die Ausgangswerte. Die Mittelwertsunterschiede sind hochsignifikant $p < 0{,}0005$. Weniger hoch, doch deutlich ausgeprägt war die Erhöhung der Porter-Silber-Chromogene im Plasma nach Glukoseapplikation. So war einerseits zwischen Gruppe I und II ($p < 0{,}005$) und andererseits zwischen Gruppe III und IV ($p < 0{,}05$) ein signifikanter Unterschied nachweisbar (Abb. 6).

Tabelle XII

Corticoide im Plasma

gemessen in γ /%

	1.Tag	2.Tag	3.Tag	4.Tag	5.Tag	6.Tag	7.Tag
Gr. I -	45	-	4o	-	41	-	38
Gr. II Glukose	5o	47	53	7o	53	77	7o
Gr. III Infektion	97	93	1o3	1oo	1o7	11o	1o7
Gr. IV Inf.+Gluk.	87	13o	1o7	1o3	126	133	128

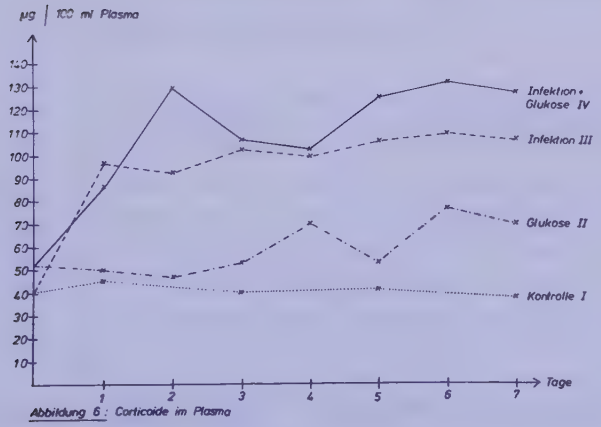

Abbildung 6: Corticoide im Plasma

Quotient zwischen Corticoiden und 17-Ketosteroiden im Plasma

Der Quotient berechnet sich auf die gleiche Weise wie bei den Urinwerten. Die glukosebehandelten Tiere der Gruppe II ließen einen Anstieg des Verhältnisses zwischen katabolen und anabolen Hormonen erkennen ($p < 0{,}0025$). Die Infektion rief ebenfalls eine Erhöhung des Quotienten hervor ($p < 0{,}01$). Unterschiedlich bei den infizierten Gruppen war der Quotient am Ende unserer Versuchsdauer. Der Normalisierung im Verhältnis von Corticoiden zu Ketosteroiden bei Gruppe III am 6. Tag stand die maximale Erhöhung des Quotienten bei Gruppe IV gegenüber (Abb. 7).

Tabelle XIII

Quotient zwischen Corticoiden und 17-Ketosteroiden im Plasma, angegeben in Relativwerten:

	1.Tag	2.Tag	3.Tag	4.Tag	5.Tag	6.Tag	7.Tag
Gr. II Glukose	1,1o	1,21	1,42	1,39	1,49	1,41	1,25
Gr. III Infektion	1,88	1,64	1,93	1,97	2,13	1,o9	1,o1
Gr. IV Inf./Gluk.	1,83	1,49	1,28	1,6o	1,74	2,58	2,81

Bezugspunkt: $\frac{\text{mittl. Corticoid-Konz. der Gr. I (41 } \gamma\text{=1oo\%)}}{\text{mittl. 17-KS -Konz. der Gr. I (123} \gamma\text{=1oo\%)}} = 1$

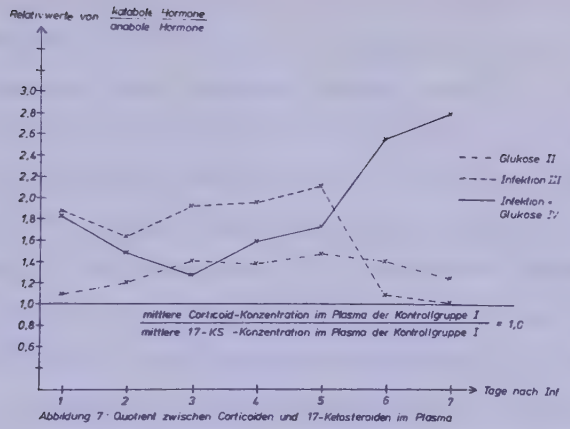

Abbildung 7: Quotient zwischen Corticoiden und 17-Ketosteroiden im Plasma

Korrelationen innerhalb der Versuchsgruppen

Bei den glukosebehandelten Tieren der Gruppe II war die Ausscheidung an ketogenen Steroiden dann immer hoch, wenn auch die Ausscheidung an 17-KS hoch war ($2\alpha = 0{,}01$). Die Erhöhung oder Erniedrigung des Quotienten zwischen 17-KGS und 17-KS verlief gleichsinnig mit der Ausscheidung der ketogenen Steroide. Ebenso waren im Plasma die Werte der Corticoide erhöht, wenn auch erhöhte 17-KS Plasmakonzentrationen gefunden wurden ($2\alpha = 0{,}05$). Bei der Stichprobengröße war eine Korrelation zwischen erhöhten Corticoidkonzentrationen und Erhöhung des Quotienten, wie sie bei den Urinwerten in Erscheinung trat, statistisch nicht zu sichern.

Nach der Infektion zeigte sich bei der Gruppe III, daß der Quotient sowohl von den Urinwerten als auch von den Plasmawerten immer dann hoch wurde, wenn die 17-KS Ausscheidung oder Plasmakonzentration niedrig war und umgekehrt, ein kleiner Quotient wurde durch hohe 17-KS Werte bedingt. Die Signifikanzgrenzen für den negativen Korrelationskoeffizienten von $2\alpha = 0{,}01$ für die Harnwerte und von $2\alpha = 0{,}001$ für die Plasmawerte wurden überschritten. Wie bei den nur mit Glukose behandelten Tieren der Gruppe II verlief auch bei den infizierten und glukosebehandelten Tieren der Gruppe IV die 17-KS Ausscheidung im Urin gleichsinnig mit der 17-ketogenen Steroidausscheidung ($2\alpha = 0{,}001$). Parallelen zur Gruppe III finden sich in der negativen Korrelation der 17-Ketosteroide zu den Quotienten der Plasmawerte ($2\alpha = 0{,}05$) und der Harnwerte ($2\alpha = 0{,}001$). Jede Erniedrigung der 17-Ketosteroide zog eine Erhöhung des Quotienten zwischen katabolen und anabolen Hormonen nach sich.

D)Diskussion der Ergebnisse mit Schlußfolgerung

Die akute Form der Salmonellose (Salmonella typhimurium) mit Abmagerung, Apathie und dünnflüssigem Durchfall konnten wir auch bei unseren Versuchstieren beobachten (41). Die Tiere zeigten die gleiche ST_{50}, das ist die Zeit, in der 5o % der infizierten Tiere gestorben waren, wie in den Versuchen von ZIMMERMANN et al. (1962) und LÜBKE (1966) (7, 42).

Die Glukoseapplikation von 3 mg/g Körpergewicht erzeugte bei unseren Versuchstieren keine diabetische Stoffwechsellage, wie die Blutzuckerkontrollen nach 24 Stunden zeigten. Da eine Resistenzminderung bei endokrinen Störungen, wie z.B. bei Diabetes mellitus, bekannt ist (43 -46), war die Frage, ob der Traubenzucker diabetogene Eigenschaften entwickeln kann, d.h., ob im Tierexperiment nach Glukoseapplikation durch eine Überbelastung des Inselapparates ein Diabetes erzeugt werden kann, für die Dosierung der Kohlehydrate sehr wichtig. Bei unserer Versuchsanordnung sollte die Dosierung der Glukose keine Erschöpfung des Pankreas herbeiführen und damit schließlich auch keinen permanenten Diabetes bewirken, wohl aber eine kurzdauernde Hyperglykämie, um eine meßbare Erhöhung der Hormonausscheidung zu erhalten. Für die Dosierung der Glukose konnten wir uns auf folgende tierexperimentelle Untersuchungen stützen:

GOMORI und Mitarbeiter (1939) hatten bei Meerschweinchen die Wirkung einer einzigen intraperitonealen Glukoseinjektion auf die B-Zellen des Pankreas untersucht. Bei einer Dosis von 2 g/kg KG zeigte die Blutzuckertoleranzkurve nach 3 Stunden ein Maximum von 25o - 3oo mg% und einen Abfall zur Norm auf ungefähr 1oo mg% nach 5 - 6 Stunden (47). WOERNER (1938) hatte durch fortgesetzte intravenöse Dextroseinfusionen beim Meerschweinchen keine außerordentliche Hyperglykämie, Glukosurie und Glykogenspeicherung erzielen können. Bei der 28-tägigen Verabreichung von o,71 bis 1,66 g/kg KG Glukose pro Stunde war kein diabetogener Effekt zu erreichen (48). BUSSMANN (1965) verabreichte Ratten oral 2 g/kg KG Glukose über einen Zeitraum von 18 Monaten und konnte ebenfalls keine diabetische Stoffwechselstörung erzeugen (49). Es erscheint deshalb unwahrscheinlich, daß durch die Glukoseapplikation bei unseren Versuchstieren ein Diabetes erzeugt wurde, der für die Resistenzminderung verantwortlich gemacht werden könnte.

Einfluß von Kohlehydraten auf die Nebennierenrinde

Durch langdauernde hohe Zulagen von Eiweiß, Kohlehydraten und Fett, als auch durch einmalige Belastung kann ein Einfluß auf die NNR ausgeübt werden.Unter den Nahrungsbestandteilen sollen die Kohlehydrate nach KURTH (1957) den geringsten stimulierenden Effekt ausüben (5o). Durch Glukosezufuhr bei Meerschweinchen und Ratten wurde von ABELIN und PFISTER (1954) eine Hypophysenstimulierung

festgestellt. Bei hungernden Tieren kommt es nach Verfütterung von Glukose, Fruktose oder Saccharose, ähnlich wie nach Injektion von Insulin, Adrenalin, Thyroxin oder ACTH, zur Verarmung der NNR an Cholesterin, Glukocorticoiden und Ascorbinsäure (14). ABELIN (195o) konnte bei Glukosebelastung eine Zunahme der Gesamt-17-KS-Ausscheidung während der ersten 3 Stunden nachweisen; der starken Zunahme folgte früher oder später eine Abnahme der Steroidausscheidung, nicht selten unter die Norm, wohl als Ausdruck einer Resynthese und Ergänzung der verbrauchten Steroidreserven (51). Ebenfalls eine Zunahme der Ausscheidung von Gesamt-17-Ketosteroiden und der glukuronidgebundenen 17-KS fanden STAIB et al. (196o) nach Glukosezufuhr (52). Bei der Fraktionierung fanden ZICHA et al. (1959) eine Zunahme der 11-oxy-17-Ketosteroide im Urin und eine weitgehend konstante Androsteron- und Ätiocholanolonausscheidung. Dies wurde auf eine vermehrte Glukocorticoidsekretion und auch auf eine bessere Glukuronidbindung zurückgeführt (18). Bei Tierexperimenten stellten HETÉNYI und FRÖHLICH (1958) fest, daß Hyperglykämie eine Erhöhung der Plasmacorticosteroid-Konzentration bewirkt, die 17-Ketosteroid-Ausscheidung aber nicht erhöht wurde. Jede Schwankung des Blutzuckerspiegels verursachte eine vermehrte Steroidausschüttung aus der NNR (53).

Ein stimulierender Effekt auf die NNR durch Glukosezufuhr ist übereinstimmend festgestellt worden. Inwieweit diese Wirkung auf einer Aktivierung des Zitronensäurecyclus und

ATP-Systems in der Nebenniere beruht, ist noch ebenso ungeklärt wie die Frage, ob die bei Meerschweinchen und Ratte festgestellte Hypophysenstimulierung (ACTH) durch Glukose auch für den Menschen zutrifft (18). Bei einer Analyse der Veränderung des NNR-Stoffwechsels durch Kohlehydratzufuhr müssen folgende Möglichkeiten in Betracht gezogen werden (ABELIN und PFISTER 1954):

1.) Eine von Zuckermolekül als solchem ausgehende Wirkung.
2.) Eine durch die Zuckerverabreichung und die Hyperglykämie ausgelöste primäre hormonale Reaktion (HVL, Langerhans'schen Inseln und das NNM), welche dann sekundär auf die Nebenniere übertragen wird (14).

Für den zweiten Weg sprechen die Untersuchungen von WEIL-MALHERBE et al. (1954), in denen der Einfluß von Dextrose in Bezug auf Störungen des blutzuckerregulierenden Hormongleichgewichtes verglichen wurde. Unter Verabreichung von Dextrose kann es zu einer Erhöhung der Blutadrenalinwerte und dadurch evtl. auch zu einer "Stress-Situation" mit Ausschüttung von ACTH und Hydrocortison kommen (54). Man hätte dann mit folgendem Reaktionsablauf zu rechnen: Die Zuckergabe erregt den HVL, dieser gibt ACTH ab, welches die NNR zur Absonderung der Corticoide anregt.

Die bei unserem Versuch gefundene erhöhte Corticoidkonzentration im Plasma ($p < 0{,}005$) und verstärkte Ausscheidung von ketogenen Steroiden ($p < 0{,}0025$) nach alleiniger Glukosezufuhr, als auch der signifikante Unterschied zwischen den nur-infizierten Tieren und den infizierten und

glukosebehandelten Tieren in Bezug auf die Plasmacorticoide ($p < o,o5$) könnte durch eine Stimulierung der Nebennierenrinde erklärt werden, wobei noch offen bleiben muß, wie die Reaktion im einzelnen abläuft. Für eine Stimulierung der NNR sprechen darüber hinaus noch die folgenden Befunde.

Einfluß von Glukose auf das Blutbild

Nach Glukosefütterung tritt bei der Ratte eine Lymphozytopenie ein. Cortison oder ACTH rufen ebenfalls diese Wirkung hervor (55). Vorhergehende Versuche von WISEMAN et al. (1938), ELMADJIAN et al. (1945, 1946), SASS-KORTSAK und VOGT (1948) und PINCUS (1949) sprachen gleichfalls im Sinne einer Heranziehung der Rindenhormone bei einer Zuckerbelastung (56 - 6o). Man erklärt sich diese Lymphozytopenie als Folge einer Ausschüttung von NNR-Hormonen (61). 1947 konnten DOUGHERTY und WHITE nachweisen, daß von den NNR-Hormonen nur die 11-Oxycorticosteroide diese Einflußnahme auf die Lymphozytenzahl und das lymphatische Gewebe haben (62). Die funktionelle Beziehung der NNR zum lymphatischen System geht also im wesentlichen über die zuckeraktiven NNR-Hormone, d.h. die 11-Oxycorticosteroide. TONUTTI und LANGENDORF (195o) untersuchten die Beziehung zwischen Lymphozyten und NNR-Funktion und stellten fest, daß sich durch Glukose, Kälte und andere akute Reize eine Lymphopenie auslösen läßt, die an die NNR-Funktion gebunden ist. Die Gesamtleukozytenzahl sinkt aber nicht in gleich starkem Maße ab wie die Lymphozyten, da die Granulozyten etwas

ansteigen. Jedoch sind diese Reaktionen nicht bedeutend, lediglich die lymphopenische Reaktion ist wirklich ausgeprägt (63).

In unserem Versuch kann das verschobene Verhältnis zwischen neutrophilen Granulozyten und Lymphozyten bei den glukosebehandelten Tieren als Ausdruck einer verstärkten Corticosteroidbildung betrachtet werden. Die Lymphopenie war mit einer leichten Zunahme der neutrophilen Granulozyten verbunden, so daß die zu erwartende Abnahme in der Gesamtleukozytenzahl nach Glukoseapplikation nur gering ausgeprägt war. Die mittleren Gesamtleukozytenzahlen während der ganzen Versuchsdauer sanken von 1o5oo (Gruppe I) auf 92oo (Gruppe II). Die auffälligen Veränderungen innerhalb des Differentialblutbildes, Anstieg des Quotienten zwischen Neutrophilen und Lymphozyten, hauptsächlich hervorgerufen durch die Lymphopenie, und die erhöhten Corticoidwerte im Plasma und Urin nach Glukosezufuhr weisen auf die enge Verknüpfung von NNR-Funktion und lymphatischem System hin.

Infektion und Blutbild

Eine gesetzmäßige Reaktion des weißen Blutbildes gehört zu dem unspezifischen Abwehrvorgang des Organismus. In der 1. Phase steigen die neutrophilen Zellen an, und gleichzeitig fallen die Eosinophilen und Lymphozyten ab; dieser Vorgang ist aufs engste mit dem Hypophysen-NNR-System verknüpft (64). Die Reaktionen der Neutrophilen laufen nicht

zwangsläufig zu diesem System parallel. Bei besonders starken Reizen, wie z.B. bei Infektionen, besteht nach HOFF (1952) die Schockreaktion des Organismus in einem primären Leukozytenabfall, der im allgemeinen nur im Tierversuch dargestellt werden kann (64). SELYE (195o) bezeichnet den primären Leukozytenabfall nach einem Stress als Alarmreaktion des Organismus. Diesem kurzdauernden 1. Stadium des Adaptationssyndroms folgt das Stadium des Widerstandes, bei dem neben vielen anderen Reaktionen eine Leukozytose mit Lymphopenie zu beobachten ist (65).

Bei unseren Tieren hingegen bestand während der ganzen Versuchsdauer eine ausgeprägte Leukopenie nach der Infektion, die sich nicht allein durch eine primäre Schockreaktion oder Alarmreaktion erklären läßt. Das starke reaktive Verhalten des Blutbildes mit Abfall der Gesamtleukozytenzahlen ist von CABOT bei letaler septischer Infektion und von HOERING (1962) bei Typhus beschrieben worden (66, 67). Die Leukopenie ist für Typhus charakteristisch. Sie wird durch Bakterienendotoxine, spezifische Lipopolysaccharide, bewirkt, die bei einer Reaktion der Keime mit Zelloberflächen zur Auflösung von Körperzellen führen. LÜDERITZ, WESTPHAL et al. (1958) haben experimentell gezeigt, daß Lipopolysaccharide, ein Bestandteil der Zellwand bei gramnegativen Bakterien, in alkalischer Lösung eine große Affinität zu Zellgrenzflächen, z.B. von Erythrocyten, aufweisen (68, 69).

Die bei beiden infizierten Gruppen beobachtete Quotientenverschiebung zwischen Neutrophilen und Lymphozyten in Richtung der Neutrophilen und die Abnahme der Gesamtleukozytenzahlen weist auf die Beteiligung der Nebennierenrinde hin. Wir fanden bei unseren infizierten Tieren eine Zunahme der Plasmacorticoid-Konzentration und eine erhöhte ketogene Corticoidausscheidung, verbunden mit einem erhöhten Quotienten zwischen katabolen und anabolen Hormonen in Urin und Plasma. Da die 11-Oxycorticosteroide auf das lymphatische System eine depressive Wirkung ausüben, und wir nach der Infektion eine erhöhte Corticoidausschüttung feststellen konnten, ist die Lymphopenie als ein Corticoideffekt zu werten, der durch eine Stimulierung der NNR hervorgerufen wurde.

Infektion und Resistenz

Die Forschungsergebnisse von HOFF und SELYE haben gezeigt, daß die NNR und ihr übergeordnetes Regulationszentrum bei der Abwehr von Krankheiten (wie z.B. Infektionen) und Belastungen aller Art eine zentrale Rolle spielen. Der unspezifische Abwehrvorgang wurde von HOFF als vegetative Gesamtumschaltung mit einem zweiphasigen Verlauf charakterisiert. Die erste Phase der Reaktion geht mit einer Erregungssteigerung des Sympathikus einher, während die zweite Phase mit einer Erregungssteigerung des Parasympathikus zusammenhängt. Beide Phasen werden zentralnervös vom Zwischenhirn aus gesteuert (64, 7o - 72). Die immer gleichartige Reaktion des Organismus nach unspezifischen Be-

lastungen wurde später von SELYE als Adaptationssyndrom bezeichnet. Danach liegt eine hormonale Reaktion des Hypophysen- und Nebennierensystems dem unspezifischen Reaktionsvorgang, dem Adaptationssyndrom, maßgebend zugrunde (65, 73, 74).

Wenn die NNR sich einer Belastung des Organismus anpassen muß, und wenn sie dadurch zu erhöhter funktioneller Tätigkeit gezwungen wird, so nimmt auch die Ausscheidung von 17-KS bzw. Corticoiden im Harn zu (75). Jede "Stress-Situation" gibt zu vermehrter ACTH-Stimulierung Anlaß (76, 77). Dieses ACTH wirkt auf die NNR, die ihrerseits vermehrt katabole, d.h. eiweißabbauende NNR-Hormone vom Typ des Cortisols, produziert. Die im Harn erscheinenden Metabolite der Corticosteroide spiegeln die innersekretorischen Abläufe wieder. ZIMMERMANN (1955, 1957) und andere Autoren fanden bei einer verminderten Resistenz gegen Infektionen auch eine verminderte Ausscheidung der 17-Ketosteroide (6, 78 - 81). Die Corticoide hingegen können bei erniedrigter Resistenzlage erhöht sein (6). Da klinische Erfahrungen und Laborbefunde für eine Steigerung der Infektionsresistenz durch Keimdrüsenhormone sprechen (82), entspricht eine abfallende Tendenz in der 17-Ketosteroidausscheidung einer schlechten Prognose für den Ausgang der Infektion (75, 83).

Die enorm erhöhte Ausscheidung an 17-Ketosteroiden und 17-ketogenen Steroiden spricht für eine Stimulierung der Nebennierenrinde. Der durch die Stress-Situation hervor-

gerufene Gipfel in der Ausscheidung von Corticosteroid-Metaboliten lag bei unseren Tieren 24 - 48 Stunden nach gesetzter Infektion. Die abfallende Tendenz der 17-Ketosteroide kam bei beiden infizierten Gruppen zum Ausdruck, wodurch es bei einem weit weniger starken Absinken der 17-ketogenen Steroide zu einem relativen Überwiegen der katabolen über die anabolen Hormone kam. Dem finalen Abfall der 17-Ketosteroidwerte bis auf die Norm bei den infizierten und glukosebehandelten Tieren der Gruppe IV stand bei den nur-infizierten Tieren der Gruppe III bis zum Versuchsende eine erhöhte 17-KS-Ausscheidung gegenüber. Die abfallende Tendenz dieser Gruppe war deshalb nicht so deutlich ausgeprägt wie bei den glukosebehandelten Tieren. Wenn die 17-KS-Ausscheidung der Infektionsresistenz parallel geht, wie ZIMMERMANN bei chronischen Krankheiten, wie z.B. bei Tbc, feststellte (*6*), könnte der Unterschied in der mittleren Überlebenszeit (ST_{50}), den wir bei den infizierten Tieren nach Glukoseapplikation beobachteten, zu einem Teil auf der unterschiedlichen 17-KS-Ausscheidung beruhen. Eine Resistenzminderung bei der Gruppe IV und eine damit verbundene verminderte 17-KS-Ausscheidung im Vergleich zu Gruppe III war in unserem Versuch auffällig.

Aufschlußreicher als die absoluten Hormonwerte sind die relativen Werte, ausgedrückt durch den Quotienten zwischen katabolen und anabolen Hormonen, für die Beurteilung der Abwehrkraft des Organismus gegenüber Infektionen. ZIMMERMANN und Mitarbeiter hatten bei schweren Erkrankungen und auch bei schweren Verlaufsformen kindlicher

Tuberkulose eine Dissoziation von Ketosteroiden und Corticoiden gefunden (7, 8, 84 - 86). Das relative Überwiegen der katabolen Hormone über die anabolen Hormone verschiebt den Quotienten zwischen diesen beiden Hormongruppen in Richtung der katabolen Hormone, der Quotient wird also > 1. Bei den unterschiedlichen Wirkungsspektren der Corticoide und der Ketosteroide ist anzunehmen, daß eine derartige Dissoziation für den Organismus gewisse Auswirkungen hat.

Über die Wirkung der Corticoide ist aus der Literatur bekannt, daß exogene unphysiologische Zufuhr von Cortisol und entsprechenden katabolen Corticosteroidderivaten das mesenchymale System unterdrückt. Dies führt zu einer Herabsetzung der natürlichen Resistenz gegenüber Infektionen (87 - 91). Zum anderen muß berücksichtigt werden, daß die Corticosteroide auf den Glukosestoffwechsel in einem diabetogenen Sinne einwirken (92 - 98). Die beiden wichtigsten dieser diabetogenen Einflüsse sind die Steigerung der Glukoneogenese und die Einschränkung der Glukoseverwertung (99 - 1o2). Dies könnte infolge einer provozierten diabetischen Stoffwechsellage zu einer Resistenzminderung führen. Auch bei endogen vermehrter Produktion von NNR-Hormonen vom Typ des Cortisols ist die Infektionsresistenz herabgesetzt (67).

Auf die resistenzsteigernde Wirkung von Keimdrüsenhormonen ist schon in einem der vorhergehenden Abschnitte hingewiesen worden. Wenn einerseits bei vermehrter Corticoidkonzentration im Plasma eine Resistenzminderung festzu-

stellen ist und andererseits bei Zufuhr von Keimdrüsenhormonen eine Resistenzsteigerung beobachtet werden kann, müßte es möglich sein, aus dem analytisch gefundenen Verhältnis zwischen katabolen und anabolen Hormonen die Resistenzlage des Organismus zu erkennen und eine Prognose für den Ausgang der Infektion zu stellen (85).

Beim Vergleich des Quotienten von Plasmacorticoiden zu 17-Ketosteroiden zwischen den nicht-behandelten und behandelten infizierten Tieren ist vom 6. Versuchstag an ein deutlicher Unterschied erkennbar. Der Anstieg des Quotienten bei Gruppe IV auf seine höchsten Werte, gleichbedeutend mit dem relativ stärksten Überwiegen der Corticoide über die 17-Ketosteroide, war von der größten Absterberate dieser Gruppe begleitet. Zwischen dem 5. und 6. Tag starben von den glukosebehandelten Tieren über 5o %. Zur gleichen Zeit normalisierte sich bei der Gruppe III das Verhältnis zwischen katabolen und anabolen Hormonen und erreichte den Ausgangswert von 1. Die Absterbekurve bei diesen Tieren verlief flacher als bei den glukosebehandelten Tieren.

Zwischen den Mittelwerten des Quotienten über die gesamte Versuchsdauer ist bei der gewählten Stichprobengröße ein signifikanter Unterschied nicht nachweisbar. Da aber die aufsteigende oder absteigende Tendenz des Quotienten bei der statistischen Berechnung der Mittelwertsunterschiede nicht berücksichtigt wird, wäre für eine Prognose über

den Verlauf einer Infektion nicht so sehr der Mittelwertsunterschied, als vielmehr die Tendenz des Quotienten zu berücksichtigen. Eine aufsteigende Tendenz war bei unserem Versuch mit einer erhöhten Sterblichkeit verbunden. Ein relatives Überwiegen von Corticoiden, ausgedrückt durch einen hohen Quotienten zwischen katabolen und anabolen Hormonen, ist demnach prognostisch ungünstiger zu werten als ein Quotient, der sich im Normalbereich bewegt.

E) Zusammenfassung

An 24o erbreinen Meerschweinchen untersuchten wir die Wirkung von Glukose auf das Blutbild, den Gehalt an Corticoiden und 17-Ketosteroiden in Plasma und Urin und die unspezifische Infektionsresistenz. Nach der Infektion mit Salmonella typhimurium S 7 war bei den glukosebehandelten Tieren eine Verminderung der ST_{5o} von 8 auf 5 Tage nachweisbar. Die alleinige Glukoseapplikation führte zu einer Stimulierung der NNR mit erhöhten Corticoidkonzentrationen im Plasma und vermehrter Ausscheidung von 17-ketogenen Steroiden im Urin. Dadurch kam es zu einem signifikanten Anstieg des Quotienten zwischen katabolen und anabolen Hormonen. Auf die funktionelle Beziehung der NNR zum lymphatischen System, Anstieg der Corticoide und gleichzeitiger Abfall der Lymphozyten, wurde hingewiesen.

Die Infektion bewirkte eine signifikante Abnahme der Gesamtleukozytenzahlen. Die Ausscheidung von 17-Ketosteroiden im Urin zeigte nach 24 Stunden einen starken Anstieg und einen Abfall auf die Norm bei den glukosebehandelten Tieren bis zum Ende des Versuches, die Werte bei den nur-infizierten Tieren blieben leicht erhöht. Die Ausscheidung von 17-ketogenen Steroiden war bei beiden infizierten Gruppen erhöht. Im Plasma fanden sich signifikant höhere Corticoidwerte nach Glukosezufuhr. Im Laufe der Infektion konnte ein Anstieg des Quotienten

zwischen Corticoiden und 17-Ketosteroiden festgestellt werden, der ein unterschiedliches Verhalten am Ende des Versuches zeigte. Einer Normalisierung des Quotienten bei den nur-infizierten Tieren stand eine maximale Erhöhung des Quotienten bei den glukosebehandelten Tieren gegenüber, verbunden mit einer größeren Absterberate. Es wurde die Frage diskutiert, inwieweit das Verhältnis zwischen katabolen und anabolen Hormonen im Plasma eine Prognose für den Ausgang einer Infektion zuläßt.

F)Schrifttum

1. SUCHARDT, K.: Klinischer Versuch zur Steigerung der unspezifischen Infektionsresistenz
Inaug.-Diss. Düsseldorf 1964

2. ZIMMERMANN, W.: Infektionsresistenz in endokrinologischer Sicht
Zbl. Bakt. Orig. 167, (1957), 14o

3. VIVELL, O.: im Handbuch der Kinderheilkunde 5. Band Infektionskrankheiten
Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1963, S.4

4. DALVIE, S.S.: Agranulozytosen als Folge von Medikamenten
Inaug.-Diss. Bonn 1966

5. HORSTMANN, H.W.: Der gegenwärtige Stand des Problems der Pyrazolon-Agranulozytose
Inaug.-Diss. Köln 1968

6. ZIMMERMANN, W.: Infektion, Infektionskrankheit und Infektionsresistenz als biochemische Probleme
Dtsch. Med. Wsch. (1957), 853

7. ZIMMERMANN, W., P. BRÜHL, E. KAISER und G.W. OERTEL: Unspezifische Abwehrvorgänge in hormonchemischer Sicht
Z. f. Immunitätsforsch. 123, (1962), 458

8. BRÜHL, P., E. KAISER und G.W. OERTEL: Plasmasteroide bei experimenteller Meerschweinchentuberkulose
Klin. Wschr. 39, (1962), 1119

9. ZIMMERMANN, W.: Grundlagen und Möglichkeiten der Infektabwehr
Ärztl. Forschg. 14, (196o), 427

1o. WUNN, W.: Das Verhalten der 17-Ketosteroide im Plasma von omnadinbehandelten Meerschweinchen bei experimenteller Salmonelleninfektion
Inaug.-Diss. Homburg/Saar 1966

11. SCHNEIDER, H.A., zitiert nach J. JOCHIMS: Neuere Arbeiten über die Möglichkeit durch die Ernährung auf die natürliche Infektionsresistenz und Infektionsempfänglichkeit einzuwirken
Mschr. f. Kinderheilk. 1o5, (1957), 225

12. SCHNEIDER, H.A.: Nutrition and resistance to infection
Borden's Rev. Nutrit. Res. 14 (2), (1953), 17

13. AMMON, R. und W. DIRSCHERL: Fermente, Hormone, Vitamine
Band II, Hormone
Thieme-Verlag, Stuttgart 196o, S. 471

14. ABELIN, J. und H. PFISTER: Über die Reaktion der Nebenniere auf Kohlehydratzufuhr
Acta endocr. (Kbh.) 16, (1954), 19

15. TONUTTI, E., O. WELLER, E. SCHUCHARDT und E. HEINKE: Die männliche Keimdrüse
Thieme-Verlag, Stuttgart 196o

16. NOBLE, R.L.: in Pincus und Thimann: The Hormones, 3,
Academic Press, New York 1955, S. 685

17. TRAVIS und SAYERS: in Goodman und Gilman: The Pharmacological of Therapeutics, 3,
Macmillan, New York 1965, S. 16o8

18. ZICHA, L., F. SCHEIFFARTH und D. BERGNER: Der Einfluß von Glucose auf die Steroidausscheidung von neutralen 17-Ketosteroidfraktionen bei Anwendung von HCl- und ß-Glukuronidasehydrolyse, sowie von 17-ketogenen Steroiden im Harn Gesunder und Leberkranker
Ärztl. Wschr. 14, (1959), 845

19. REUBER, R. und J. SCHMIDT-THOMÉ: in Hoppe-Seyler/Thierfelder: Handbuch der physiologisch- und pathologisch-chemischen Analyse, Band III/2
Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1955,S.1451

2o. KEHLER, E.: Endokrines System und Tuberkulose im Rahmen der vegetativen Regulationen
Schweiz. Z. Tuberk. 11, (1954), 185

21. RÖSSLER, H.: Untersuchungen über Veränderungen der Nebennierenrinde unter dem Einfluß einer unbehandelten und behandelten Tuberkuloseinfektion
Arch. exp. Path. u. Pharmakol. 216, (1952), 274

22. BIELING, R.: Die biologische Infektionsabwehr des menschlichen Körpers
Deuticke Wien 1948

23. SCHNEIDER, H.A. und L.T. WEBSTER: Nutrition of the host and natural resistance to infection: I. The effect of diet on the response of several genotypes of Mus musculus to Salmonella enteriditis infection
J. Exp. Med. 81, (1945), 359

24. SCHNEIDER, H.A.: Nutrition of the host and natural resistance to infection: III. The conditions necessary for maximal effect of diet
J. Exp. Med. 87, (1948), 1o3

25. SCHNEIDER, H.A.: Nutritional and genetic factors in the natural resistance of mice to Salmonella infection
Ann. N.Y. Acad. Sci. 66(2), (1956), 337

26. SCHNEIDER, H.A.: Nutrition of the host and natural resistance to infection: V. An improved assay employing genetic markers in the double strain inoculation test
J. Exp. Med. 1o3, (1956), 2o7

27. O'DELL, B.L., D.P. NABB, G.B. GARNER und W.O. REGAN: A salmonellosis resistance factor for the guinea pig
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1o8, (1961), 512

28. BOYDEN, S.V. und N.E. ANDERSON: Diet in experimental tuberculosis in the guinea pig. The importance of the source of ascorbic acid
Acta. Path. Microbiol. Scand. 39, (1956), 1o7

29. HILL, C.H., R.W. COLBURN und H.A. SCHNEIDER: The relative roles of vitamins, protein and the salmonellosis resistance factor in the natural resistance of mice to salmonellosis
J. Nutrition 78, (1962), 424

3o. NABB, D.P. und B.L. O'DELL: Influence of dietary factors upon Salmonella typhimurium infection in the guinea pig
J. Nutrition 84, (1964), 191

31. DUMAS, J.: Les Animaux de laboratoire
Edition medicales Flammarion, Paris 1953

32. ZIMMERMANN, W.: Chemische Bestimmungsmethoden von Steroidhormonen in Körperflüssigkeiten
Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1955

33. NORYMBERSKI, K., R.D. STUBBS und H.F. WEST: Assessment of adrenocortical acticity by assay of 17-ketogenic steroids in urine
Lancet 1, (1953), 1276

34. ZIMMERMANN, W.: Vitamine und Hormone
(Leipzig) 5, (1944a), 1

35. KORNEL, L.: An improved rapid method for free and conjugated 17-hydroxycorticosteroids in plasma
J. Lab. Clin. Med. 54, (1959), 659

36. PORTER, C.C. und R.H. SILBER: A quantitative color reaction for cortisone and related 17, 21 dihydroxy-2o-ketosteroids
J. biol. Chem. 185, (195o), 2o1

37. DOCUMENTA GEIGY: Wissenschaftliche Tabellen, 7. Aufl.

38. SCHERMER, S.: Die Blutmorphologie der Laboratoriumstiere
Johann-Ambrosius-Barth-Verlag, Leipzig 1954

39. JUNG, S.: Grundlagen für die Zucht und Haltung der wichtigsten Versuchstiere
Gustav-Fischer-Verlag, Stuttgart 1962

4o. HOFFMANN, G.: Abriß der Laboratoriumstierkunde
Gustav-Fischer-Verlag, Jena 1961

41. KOCH, W. und G. HEIM: Die Haltung und Zucht von Versuchstieren
Ferdinand-Enke-Verlag, Stuttgart 1955

42. LÜBKE, R. Versuch zur Errichtung eines Modells zum Studium der natürlichen Resistenz gegen Infektionskrankheiten - Blockadeversuch mit Tusche
Inaug.-Diss. Homburg/Saar 1966

43. HOERING, F.O.: Endokrine Krankheiten und Infektionsresistenz
Ergebn. inn. Med. Kinderheilk. 52, (1937), 336

44. BERTHOLD, Fr.: Tuberkuloseablauf und innere Sekretion, zugleich ein Beitrag zum Problem der "Diabetes-Tbc"
Tuberkulosearzt 7, (1953), 719

45. SCHÄFER, E.L.: Tuberkulose und innere Sekretion
Med. Klin. (1952), 1303

46. GRAFE, E.: Der Diabetes mellitus des Menschen
Im Handb. Inn. Med. VII/2, S. 1o2
Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1955

47. GOMORI, G., N.B. FRIEDMANN und D.W. CALDWELL: Beta cell changes in guinea pig pancreas in relation to blood sugar level
Proc. Soc. Exp. Biol. Me. 41, (1939), 567

48. WOERNER, C.A.: Studies of islands of Langerhans after continuous intravenous injection of dextrose
Anat. Rec. 71, (1938), 33

49. BUSSMANN, H.G.: Tierexperimentelle Untersuchungen zum diabetogenen Effekt einer langzeitigen Verabreichung von Glucose
Inaug.-Diss. München 1965

5o. KURTH, H.: Ernährung und 17-Ketosteroide
Klin. Wschr. (1957), 1o79

51. ABELIN, J. und H. PFISTER: Über die Ausscheidung der 17-Ketosteroide nach Glucosebelastung
Klin. Wschr. 28, (195o), 79o

52. STAIB, W., W. TELLER und F. SCHARF: Steroid conjugates. IV. On the excretion of 17-ketosteroid sulfates and glucuronides in human urine
Z. physiol. Chem. 318, (196o), 163

53. HETÉNYI jr., G. und M. FRÖHLICH: Die Wirkung des erhöhten Blutzuckerspiegels auf die Corticosteroidsekretion der Nebennierenrinde
Exp. Med. 13o, (1958/59), 122

54. WEIL-MALHERBE, H. und A.D. BONE: Effect of glucose and fructose ingestion on adrenaline and noradrenaline levels in human plasma
J. Endocr. 11, (1954), 298

55. UEBELIN, R.: Hemmung der Lymphocytopenie und Thymusatrophie nach Glucosefütterung mittels Adenin
Acta endocr. 12, (1953), 271

56. WISEMAN, B.K. und J.H. AKEROYD: Influence of diet on lymphatic tissues of rabbit
Arch. Path. 25, (1938), 752

57. ELMADJIAN, F., H. FREEMAN und G. PINCUS: The adrenal cortex and the lymphocytopenia of stress
Endocrinology 37, (1945), 47

58. ELMADJIAN, F. H. FREEMAN und G. PINCUS: Adrenal cortex and lymphocytopenia due to glucose administration
Endocrinology 39, (1946), 293

59. SASS-KORTSAK, A. und A. VOGT: Lymphocytopenie reaction after glucose administration in thymectomized rats
Experientia 4, (1948), 4o4

6o. PINCUS, G.: Adrenal cortex function in stress
Ann. N.Y. Acad. Sci. 5o, (1949), 635

61. DOUGHERTY, T.F. und A. WHITE: Influence of hormones on lymphoid tissue structure and function. The role of the pituitary adrenothrophic hormone in the regulation of the lymphocytes and other cellular elements of the blood
Endocrinology 35, (1944), 1

62. DOUGHERTY, T.F. und A. WHITE: Evaluation of alterations produced in lymphoid tissue by pituitary-adrenal cortical secretion
J. Lab. Clin. Med. 32, (1947), 584

63. TONUTTI, E. und H. LANGENDORF: Zur Regulation des weißen Blutbildes: Lymphocyten und RNR-Funktion
Ärztl. Forschg. 4, (1950), 197

64. HOFF, F.: Klinische Probleme der vegetativen Regulation und der Neuralpathologie
Dtsch. med. Wschr. (1952), 65, 112, 146

65. SELYE, H.: Stress and the general adaptation syndrom
Brit. Med. J. (1950), 1383

66. CABOT: zit. nach SCHMECHEL, A. und H. LEHFELD: Blutbild und Retikuloendothelialsystem bei der Streptokokkeninfektion
Z. ges. exp. Med. 55, (1927), 731

67. HOERING, F.O.:Klinische Infektionslehre, 3,
Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1962

68. LÜDERITZ, O., O. WESTPHAL, K. SIEVERS, E. KRÖGER, E. NETER und O.H. BRAUN: Über die Fixation von p^{32}-markiertem Lipopolysaccharid (Endotoxin) aus Escherichia coli an menschlichen Erythrocyten
Biochem. Z. 330(1), (1958), 34

69. LÜDERITZ, O., O. WESTPHAL, E. EICHENBERGER und E. NETER: Über die Komplexbildung von bakteriellen Lipopolysacchariden mit Proteinen und Lipoiden
Biochem. Z. 330(1), (1958), 21

70. HOFF, F.: Unspezifische Therapie und natürliche Abwehrvorgänge
Springer-Verlag, Berlin 1930

71. HOFF, F.: Die Bedeutung der regulationspathologischen Sicht für die Therapie
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 59, (1953), 122

72. HOFF, F.: Bemerkungen zum Problem der unspezifischen Abwehrvorgänge
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 62, (1956), 209

73. SELYE, H.: Der heutige Stand der Stress-Konzeption
Münch. med. Wschr. (1953), 426

74. SELYE, H.: Die Beteiligung der Hormone bei nicht endokrinen Krankheitsprozessen
Regensburger Jahrb. ärztl. Fortb. 7, (1959), 116

75. ZIMMERMANN, W., H.U. ANTON und K.H. ROMMEL: Hormonbestimmungen bei Infektionskrankheiten
Zbl. Bakt. I. Orig. 158, (1952), 6

76. SELYE, H.: Einführung in die Lehre vom Adaptationssyndrom
Thieme-Verlag, Stuttgart 1953

77. DORFMAN, R.J.: Special aspects of adrenocorticalsteroid metabolism
Ann. N.Y. Acad. Sci. 61, (1955), 291

78. ZIMMERMANN, W.: Infektion, Resistenz und Hormone
Arzneim.-Forschg. 5, (1955), 493

79. MÜNIP YEGIN, M.: Versuche über die Infektionsresistenz von Tieren und ihre Beziehungen zur 17-Ketosteroidausscheidung
Inaug.-Diss. Gießen 1958

8o. FORBES, A.P., E.C. DONALDSON, E.C. REIFENSTEIN und F. ALBRIGHT: The effect of trauma and disease on the urinary 17-KS excretion in man
J. Clin. Endocr. 7, (1947), 264

81. ABDERHALDEN, R. und G. ABDERHALDEN: Nebenniere und Tuberkulose
Bull. Schweiz. Akad. Med. Wiss. 6, (195o), 48

82. ZIMMERMANN, W.: Natürliche Resistenz und Tuberkulose
Med. Mschr. (1959), 1o3

83. ZIMMERMANN, W.: Quelque résultats obtenus par la détermination des 17-cétostéroides dans des cas de maladies infectieuses
Ann. d'End. 12, (1951), 716

84. ZIMMERMANN, W., E. KAISER, P. BRÜHL und G.W. OERTEL: Infektion und Steroide: In-vitro-Biosynthese und Konjugation von Steroiden bei Infektion
Z. f. Immunitäts.- und Allergief. 128, (1965), 298

85. ZIMMERMANN, W., C. SCHROEDER und W. HEESEN: Der Verlauf der kindlichen Tuberkulose im Spiegel der Steroidausscheidung
Beitr. Klin. Tbc 118, (1958), 193

86. ZIMMERMANN, W. und P. BRÜHL: Die Rolle der Steroidhormone im Infektionsablauf
Z. Hyg. 149, (1963), 194

87. SELYE, H.: Further studies concerning the participation of the adrenal cortex in the pathogenesis of arthritis
Brit. Med. J. 9, (1949), 1129

88. LICHTWITZ, A.: Stéroides hormonaux et réactions inflammatoires
Sem. hôp. Paris 27, (1951), 3337

89. MEIER, R., F. GROSS und P. DESSAULLES: Über die Bedeutung der Nebennierenrindensteroide für den Ablauf entzündlicher Reaktionen
Klin. Wschr. 29, (1951), 653

9o. MEIER, R., F. GROSS, P. DESSAULLES und B. SCHÄR: Vergleich der cellulären Wirkung verschiedener Steroide in vitro und in vivo
Bull. Schweiz. Akad. Med. Wiss. 8, (1952), 34

91. STUDER, A.: Zur Frage der Angriffsorte von Cortison
Bull. Schweiz. Akad. Med. Wiss. 8, (1952), 6o

92. INGLE, D.J., R. SHEPPARD, J.S. EVANS und M.H. KUIZENGA: A comparison of adrenal steroid diabetes and pancreatic diabetes in the rat
Endocrinology 37, (1945), 341

93. DORFMAN, R.J., E. ROSS und R.A. SHIPLEY: Assay of adrenal cortical material by means of glycogen test in adrenalectomized mouse
Endocrinology 38, (1946), 178

94. PABST, M.L., R. SHEPPARD und M.H. KUIZENGA: Comparison of liver-glycogen deposition and work performance tests for bio-assay of adrenal cortex hormones
Endocrinology 41, (1947), 55

95. INGLE, D.J., O.F. BEARY und A. PURMALIS: Comparison of the effect of 11-ketoprogesterone, 11α-hydroxy-progesterone and 11ß-hydroxy-progesterone upon the glycosuria of the partially depancreatized rat
Endocrinology 53, (1953), 221

96. HAUSBERGER, F.X. und A.J. RAMSEY: Steroid diabetes in guinea pigs
Endocrinology 53, (1953), 423

97. BOCK, H.E.: Schäden durch NNR-Steroide
Internist 3, (1962), 459

98. SCHNEIDER, H.: Die Insulinwirkung auf den Glucose-stoffwechsel am isolierten Fettgewebe und seine Beeinflussung durch Glucokorticoide
Inaug.-Diss. Homburg/Saar 1967

99. LEBOEUF, B., A.E. RENOLD und G.F. CAHILL: Studies on rat adipose tissue in vitro
J. Biol. Chem. 237, (1962), 988

1oo. BIERICH, J.R., D. SCHÖNBERG und E. ECKLER: Untersuchungen zur Dynamik des Hypophysen-Nebennieren-rinden-Systems
Dtsch. med. Wschr. 87, (1962), 8

1o1. HENNING, H.B., J. SEIFFERT und U. SEUBERT: Cortisol induzierter Anstieg der Pyrovatcarboxylaseaktivität in der Rattenleber
Biochem. Biophys. Acta 77, (1963), 345

1o2. BLECHER, M.: Effects of cortisol on th metabolism of glucose by lymphoid tissue
J. Biol. Chem. 239, (1964), 1299

Herrn Prof. Dr. Dr. Zimmermann danke ich herzlich für die Überlassung des Themas und für seine persönliche Unterstützung. Sie bezog sich nicht nur auf die sachliche Beratung bei der Vorbereitung und Durchführung der Experimente, sondern auch auf die Anregungen im Rahmen der Doktoranden-Kolloquien bei der Abfassung des Entwurfes und besonders auf die Verbesserungsvorschläge bei der Durchsicht der Arbeit.

Lebenslauf

Am 23.8.1942 wurde ich, Jörn Lippelt, als zweiter Sohn des Schriftleiters Kurt Lippelt und seiner Ehefrau Marta, geb. Rothermundt, in Braunschweig geboren. Dort besuchte ich von 1949 bis 1953 die Volksschule Comeniusstraße, wechselte dann auf die Gaußschule Braunschweig über und schloß meine Schulausbildung auf diesem neusprachlich, mathematisch-naturwissenschaftlichen Gymnasium 1962 mit dem Abitur ab.
Während meiner anschließenden wehrpflichtzeit nahm ich neben der Reserveoffiziersausbildung an Lehrgängen für den Krankenpflegedienst teil.
Nach der Entlassung aus der Bundeswehr begann ich mit dem Medizinstudium im Frühjahr 1964 an der Universität des Saarlandes und beendete es dort im Sommer 197o mit dem Staatsexamen. Während meines Studiums führte ich im Sommer 1968 den experimentellen Teil meiner Arbeit im Hygiene-Institut durch.
Seit 1969 bin ich mit Friederike Guth verheiratet.